

Formulering av antibiotika i behandling av motstandsdyktige bakterieinfeksjoner

Anne Bee Hegge

Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

E-post: a.b.hegge@farmasi.uio.no

SAMMENDRAG

Hensikt

Hensikten med oversiktsartikkelen er å gi et innblikk i formuleringsstrategier som undersøkes for å øke effekten av velkjente antibiotika mot bakterieinfeksjoner som er forårsaket av intracellulære bakterier, bakterie biofilmer eller bakteriepopulasjoner som er skjermet av anatomiske barrierer. Slike motstandsdyktige bakterieinfeksjoner (MB) defineres i denne artikkelen som infeksjoner forårsaket av antibiotikaresistente bakteriepopulasjoner der antibiotikaresistensen skyldes for lav tilgjengelighet av antibiotika i bakteriepopulasjonen. Både formulering for lokal og systemisk bruk diskuteres.

Materiale og metoder

Grunnmaterialet ble innhentet ved søk etter oversiktsartikler med emneord som «antibiotics», «drug delivery», «liposomes» og «nano» (ISI Web of Knowledge – Web of Science, SciFinder Scholar, Scopus) i perioden 7. til 21. juni 2010. Supplerende litteratur ble deretter innhentet ved behov.

Resultater

Liposomer kan fremme opptaket av antibiotika i intracellulære bakterier, bakterielle biofilmer og i bakterier som er skjermet av anatomiske barrierer.

Biodegraderbare og temperaturfølsomme formuleringer gir økt mulighet for lokalbehandling av MB, fordi slike formuleringer kan levere lokalt høye doser med antibiotika.

Konklusjon

Bruk av nanobærere, temperaturfølsomme polymere og biodegraderbare bærere kan øke effekten av eksisterende antibiotika i behandling av MB forårsaket av antibiotikaresistens som skyldes for lav tilgjengelighet av antibiotika i bakteriepopulasjonen som skaper infeksjon.

HOVEDBUDSKAP

Antibiotikaresistens kan skyldes naturlige eller ervervede resistensmekanismer hos bakteriene, og/eller at virkestoffet (VS) er dårlig tilgjengelig i en bakteriepopulasjon.

Formulering av velkjente antibiotika ved bruk av nanobærere, temperaturfølsomme polymere og biodegraderbare bærere kan bidra til å øke den antimikrobielle effekten i tilfeller der utilstrekkelig tilgang til VS begrenser den antimikrobielle effekten.

FORKORTELSER

- CF = cystisk fibrose
- E. coli* = *Escherichia coli*
- EPS = ekstracellulær polymer substans
- Log P = logaritmen til oktanol/vann fordelingskoeffisienten
- MRSA = meticillinresistente *Staphylococcus aureus*
- M_w = molekylvekt
- MB = motstandsdyktige bakterieinfeksjoner forårsaket av antibiotikaresistente bakteriepopulasjoner der antibiotikaresistensen skyldes for lav tilgjengelighet av antibiotika i bakteriepopulasjonen
- PBS = penicillinbindende proteiner
- pK_a = syredissosiasjonskonstanten
- RES = retikuloendoteliale systemet
- SLN = solid lipid nanopartikkel
- T_c = faseovergangstemperatur
- VS = virkestoff

BAKGRUNN OG HENSIKT

Infeksjoner forårsaket av bakterier og parasitter er i dag en av hovedårsakene til for tidlig død på verdensbasis. På 1940-tallet økte sjansen for å overleve alvorlige bakterieinfeksjoner betraktelig på grunn av tilgang til penicillin og sulfapreparater (sulfonamider). Antibiotika er i dag det

viktigste våpenet vi har mot infeksjoner. Imidlertid er antibiotikaresistente infeksjoner et økende problem (1, 2).

Antibiotikaresistens kan deles inn i tre hovedgrupper; ervervet resistens, naturlig resistens og resistens som skyldes utilstrekkelige konsentrasjoner av antibiotika (figur 1).

Ervervet antibiotikaresistens skyldes genetiske endringer hos enkeltbakterier, som fører til at bakterien blir mer motstandsdyktig mot antibiotika, for eksempel ved at opptaket av virkestoffet (VS) reduseres, at bakterien skiller ut enzymer (β -laktamaser) som inaktiverer VS eller at VS pumpes ut av cellen (figur 1) (1). Ervervet resistens kan også oppstå under antibiotikabehandling via seleksjon av enkeltbakterier som er motstandsdyktige mot det valgte VS. Eksempler på bakterier med ervervet resistens er meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomycinresistente enterokokki og multiresistente gram negative bakterier (2).

Naturlig antibiotikaresistens er en medfødt motstandsdyktighet mot et bestemt antibiotikum og kan skyldes at mål-molekylet mangler i den aktuelle bakterien, naturlige forsvarsmekanismer i bakterien eller at fysiologiske barrierer hindrer opptaket av VS (figur 1) (1).

Denne artikkelen diskuterer antibiotikaresistens som skyldes utilstrekkelig konsentrasjon av VS i bakteriepopulasjonen som skaper infeksjon (figur 1). De patogene bakteriene er følsomme for det valgte antibiotikumet i laboratorietester, men infeksjonen er resistent mot behandlingen *in vivo*. I disse tilfellene skyldes ikke den nedsatte behandlingseffekten nødvendigvis genetiske endringer i bakteriene, men heller at høyere doser antibiotika kreves for å inaktivere hele bakteriepopulasjonen fordi tilgjengeligheten til VS *in vivo* er for lav. Infeksjoner som er relatert til implantater, visse infeksjoner i munnhulen (periodontitt og gingivitt) og pneumoni hos pasienter med cystisk

fibrose (CF) (3) er eksempler på motstandsdyktige bakterieinfeksjoner (MB) som kan være vanskelig å behandle på grunn av faktorer som resulterer i for lav tilgjengelighet av antibiotika. MB kan finnes seg på steder i kroppen med naturlig lav blodgjennomstrømning og/eller være forårsaket av intracellulære bakterier (bakterier som kan replikere inne i vertscellen) eller bakterielle biofilmer (figur 1).

Rundt 80 % av bakterielle infeksjoner er forårsaket av en biofilm (4), og fra 10–1000 x høyere antibiotikakonsentrasjoner kreves for å inaktivere en biofilm sammenliknet med fritt voksende (planktoniske) bakterier (5). Årsakene til at bakterier i biofilmer er mer resistente mot antibiotika er ikke fullstendig klarlagt, men høy bakterietetthet, enkeltbakterier (persisterceller) i biofilmen med spesielle egenskaper som endret/nedsett metabolisme (6, 7) og tilstedeværelse av «multidrug efflux pumper» er med på å nedsette følsomheten overfor antibiotika (5, 8). Levering av tilstrekkelig mengde antibiotika samt opprettholdelse av effektive antibiotikakonsentrasjoner på infeksjonsstedet vil være avgjørende for å unngå reinfeksjon etter at behandlingen seponeres. Tradisjonell systemisk behandling (peroralt, parenteralt) av MB er utfordrende fordi man både må sikre tilstrekkelig høy konsentrasjon av VS i infeksjonsområdet og samtidig unngå at blodkonsentrasjonene overskrider den minste toksiske konsentrasjonen.

Denne artikkelen gir eksempler på hvordan nanobærere kan påvirke den antibakterielle effekten av velkjente antibiotika. Nanobærere benyttes her som en fellesbetegnelse på partikler i størrelsesorden 1–1000 nm, bestående av polyakrylater, lipider (fosfolipider, fettsyrer, triglyserider, steroider, voks), proteiner, polysakkarider som alginat og kitosan, eller biodegraderbare polymere slik som polymelkesyre og poly (melkesyre-ko-glykolsyre). Hensikten med denne oversiktsartikkelen er å gi et innblikk i formuleringsstrategier som undersøkes for å øke effekten av velkjente antibiotika i behandling av MB. Både formulering for lokal og systemisk bruk diskuteres.

MATERIALE OG METODER

Grunnmaterialet ble innhentet ved søk etter oversiktsartikler med emneord som «antibiotics», «drug delivery», «liposomes» og «nano» (ISI Web of Knowledge – Web of Science, SciFinder Scholar, Scopus) i perioden 7. til 21. juni 2010.

Supplerende litteratur ble deretter innhentet ved behov.

RESULTATER OG DISKUSJON

Liposomer som nanobærere for systemisk behandling

Liposomer er vesikulære systemer med ett eller flere doble lipidlag som innkapsler en vandig kjerne (9), og er den type nanobærer som er mest undersøkt ved formulering av antibiotika (4, 10) (topikal, parenteral administrasjon). På grunn av likheten med biologiske membraner, tales liposomer svært godt. De farmakokinetiske parameterene til liposomene, som for eksempel halveringstiden ($t_{1/2}$), kan variere fra minutter til timer, og er avhengig av størrelsen, fluiditeten (karakteriseres ved faseovergangstemperaturen, T_c) (11), pH-sensitiviteten til lipidene (ev. ligadene) og overflatekarakteristika som ladning og spesifikke ligander (12, 13). Små (< 100 nm) og hydrofile nanobærere tas ikke så lett opp av det retikuløndoteliale systemet (RES), som blant annet består av fagocytiske celler som Kupffercellene, makrofager og monocytter, og er vist å gi > 2,3 x høyere konsentrasjon av antibiotika i infisert vev sammenliknet med tilsvarende større liposomer (280 og 360 nm) ved parenteral administrasjon (12).

Ved å øke $t_{1/2}$ til den liposomale bæreren økes sirkulasjonstiden til VS i blodet. Overflatemodifisering med polyetyleneglykol (PEG) benyttes til å forhindre at liposomene gjenkjennes av RES ved å sterisk hemme, hydrofobe og elektrostatisk interaksjoner mellom bærer og blodproteiner. Slike såkalte «stealth liposomer» øker opptaket i infisert vev via oppkonsentrering av VS i infiserte områder med økt kapillærpermeabilitet, såkalt passiv målstyring. I andre tilfeller er det ønskelig å fremme fagocytose av bærer for å levere VS til intracellulære bakterier.

Fakultative intracellulære bakterier slik som *Salmonella* spp., *Listeria monocytogenes* og *Mycobacterium tuberculosis* kan gjemme seg for kroppens forsvarssystem og overleve inni fagocytter. De kan således finnes seg i en dvaleliknede tilstand og tolerere antibiotikadoser som er effektive mot ekstracellulære bakterier. Intracellulære bakterier fungerer således som et bakteriereservoar og fører til reinfeksjon når antibiotikabehandlingen seponeres og/eller immunforsvaret til verten er svekket (12, 13). Antibiotika som er ionisert ved fysiologisk pH og/eller har $M_w > 500\text{Da}$, kan ha redusert permeabilitet over vertscellemembraner (14).

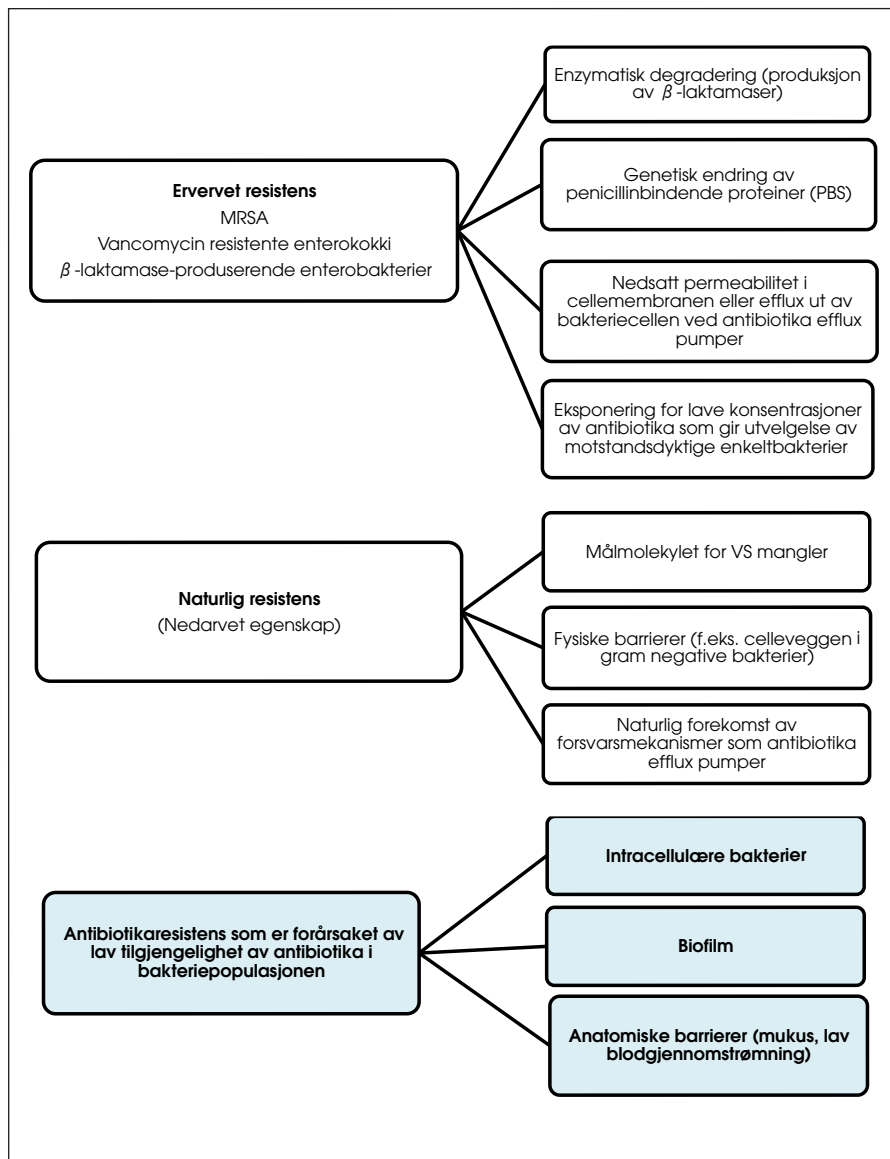
Den intracellulære antibiotikakonsentrasjonen kan dermed bli for lav til å inaktivere bakteriene. Nanobærere, som liposomer og polymere nanopartikler, kan fagocytteres på samme måte som bakterier i blodet og benyttes derfor til å øke opptaket av antibiotika i vertscellen.

Det er vist at opptaket av liposomalt vankomycin og teikoplanin i infiserte makrofager var høyere enn opptaket av fritt VS. Liposomalt antibiotika gav signifikant nedgang i viable intracellulære MRSA sammenliknet med fritt antibiotika ved samme konsentrasjon (15). En fluid (fleksibel), negativt ladet liposomal formulering av tobramycin ble sammenliknet med en mindre fleksibel, uladet liposomal formulering på kronisk *Pseudomonas aeruginosa* lungeinfeksjon i en dyremodell (16). Det ble postulert at den økte antibakterielle effekten av liposomal formuleringen med lavest T_c og negativ ladning, var forårsaket av økt grad av fusjon mellom det doble lipidlaget og bakteriecelleveggen. Fusjon fører antakelig til at det innkapslede VS ble tømt inni cellen. Den negative ladningen til liposomene motvirket antakelig liposomal-aggregering *in vivo*.

På tross av at liposomalt formulert antibiotika kan øke effektiviteten til VS er det også utfordringer knyttet til denne typen nanobærere. Liposomale formuleringer har relativt lav kjemisk og fysisk stabilitet *in vitro* (for eksempel lipid oksidasjon og/eller hydrolyse, aggregering, fusjon mellom de doble lipidlagene) og *in vivo* (for eksempel lekkasje av VS, aggregering) (11) sammenliknet med alternative nanobærere slik som polymere nanopartikler «solid lipid nanopartikler» (SLN) og dendrimere (10, 11, 13). Polymere nanopartikler, for eksempel polyakrylater, og SLN er generelt mindre utsatt for lipidoksidasjon, lekkasje av VS og aggregering (11) sammenliknet med liposomer. De er rimeligere å produsere, og kan fremme intracellulært opptak av antibiotika etter samme prinsipp som for liposomer (12, 13, 17). Det forventes derfor økt forskning på SLN, polymere nanopartikler og dendrimere for levering av antibiotika, men disse vil ikke diskuteres ytterligere her.

Biofilmer

Bakteriene i en biofilm er ofte organisert i en hydrofil ekstracellulær polymersubstans (EPS) (8) som kan adsorbere/interagerer med frie antibiotikamolekyler og redusere penetrasjon av VS inn i biofilmen. Inaktivisering av biofilmen vil kreve at bakteriene eksponeres for høye doser



Figur 1. Forskjellige former for antibiotikaresistens og eksempel på årsaker til antibiotikaresistens.

antibiotika over tid (4, 18). Formuleringen bør derfor frigi tilstrekkelige doser og beskytte VS mot enzymatisk nedbrytning. Polymere nanopartikler, liposomer og lipid-polymer hybrid nanopartikler har blitt undersøkt for levering av antibiotika til biofilmer (4, 6, 18–21).

En leveringsstrategi er å øke kontakten mellom nanobærer og biofilmen. Dette gjøres ved å formulere positivt ladede bærere som interagerer med de negativt ladede bakteriecelleveggene via elektrostatiske interaksjoner (12, 21). For eksempel har kationiske liposomer vist høy grad av adsorpsjon til biofilmooverflater (4, 21, 22). Pegylering av liposomoverflaten er derimot vist å hemme affiniteten til biofilmer (23).

Det er verdt å merke seg at det ikke nødvendigvis er direkte sammenheng mellom grad av adsorpsjon av bærere og den antibakterielle effekten til VS. Bedre antibakteriell effekt av triklosan ble sett ved bruk av en negativt ladet bærer sammenliknet med en positivt ladet bærer på en utvalgt bakteriestamme (*S. sanguis*) (21), på tross av at de kationiske liposomene i større grad adsorberte til biofilmen enn de anioniske. Årsaken til dette ble ikke klarlagt (21).

De fleste naturlig biofilmer består ikke bare av én type bakterie. Biofilmer i munnhulen består for eksempel ofte av flere typer streptokokker og bakteriesammensetningen i biofilmen vil være avgjørende for hvilken bærer som velges,

fordi det er vist korrelasjon mellom grad av adsorpsjon av nanobærer og sammensetningen til biofilmen (21). Målstyring av liposomal bærer er også forsøkt i levering av antibiotika ved å inkludere peptider, lectin, aptamere (oligonukleotider eller peptider) og antistoffer på liposomoverflaten (10, 11). Liposomer med forankret ligand (et polysakkarid) på liposomoverflaten resulterte i økt effekt av metronidazol på *S. aureus* biofilmer (24). Den antibakterielle effekten til metronidazol ble antakelig fremmet på grunn av økt opptak via en ligand-reseptor mediert interaksjon mellom biofilmen og den liposomale bæreren. I en annen studie er det vist at en alginat oligomer resulterte i økt effekt av blant annet tobramycin og ciprofloksacin mot bakterielle biofilmer *in vitro*. Muligens ble effektene av antibiotika fremmet ved at hjelpestoffet (alginaten) påvirket strukturene i biofilmen (25).

Lokaliserte infeksjoner

Systemisk behandling av infeksjoner lokalisert i områder med lav blodgjennomstrømning (figur 1) krever langtidsbehandling med høye doser antibiotika (4, 5).

Lokalbehandling av slike infeksjoner kan være å foretrekke, fordi man kan oppnå høy lokal konsentrasjon av VS og dermed øke den antibakterielle effekten. Faren for alvorlige bivirkninger (nefrotoxicitet og ototoxicitet) vil være mindre ved lokalbehandling sammenliknet med systemisk behandling. Imidlertid må egenskapene til formuleringen, slik som temperaturfølsomhet, viskositet, mukoadhesjon og frisetting, kontrolleres nøye. Formuleringen må være lett å administrere og samtidig sikre god effekt på virkestedet.

Bruken av temperaturfølsomme polymere slik som Pluronic® (poloxamere) øker muligheten for lokalbehandling av infeksjoner som periodontitt og kronisk mellomøretbetennelse, fordi formuleringene er tyntflytende ved romtemperatur, men endrer reologiske egenskaper ved kroppstemperatur. Et eksempel er en formulering av tetrasyklin, som kan injiseres i flytende form, men som umiddelbart danner en gel etter injeksjon i periodontallommen (26). For å oppnå en slik endring modulerte man faseovergangstemperaturen (T_c) (temperaturen der polymeren går fra å oppføre seg som væske til å danne en gel) til den temperaturfølsomme polymer poloxamer 407 ved hjelp av henholdsvis PEG 20 000 og oktyl cyanoakrylat. Videre ble tetrasyklin fylt i en porøs bærer (halloysitt

(Al₂Si₂O₅(OH)₄) som ble dekket med den biodegraderbare polymeren kitosan for å kontrollere frisettingen. Formuleringen ble studert i en dyremodell (hund), og viste kontrollert frisetting av VS og antimikrobiell effekt i periodontallommen over seks uker.

Bruk av temperaturfølsomme polymere i formuleringer av antibiotika har også blitt vist å kunne hemme vekst av MRSA i forbindelse med kronisk mellomørebetennelse (27).

Implanterbare formuleringer er en annen mulighet for å behandle lokaliserte infeksjoner (4). Den mest benyttede polymerene i implanterbare formuleringer er biodegraderbar PLGA (6) og kun biodegraderbare systemer diskuteres her. En utfordring for implanterbare formuleringer er å forhindre frisetting av suboptimale doser av antibiotika som øker faren for ervervet resistens (18). Det kan være ønskelig å gi en «støtdose» av antibiotika rett etter implantering, med en påfølgende lavere vedlikeholdsdose. Dette ble blant annet gjort ved å innkapsle fritt gentamicin og gentamicin – PLGA mikrosfærer i en kollagenmatriks (28). PLGA er også forsøkt kombinert med varierende mengder av PLGA monomerene for å modulere frisettingen av gentamicin sulfat. Ved en 10 % monomerkonsentrasjon oppnådde man en frisetting over cirka 30 dager (29). Monomerene i PLGA-implantatet påvirket antakelig frisettingen ved relativt raskt å løse seg opp og danne kanaler inni polymerdisken. De implanterbare formuleringene ble foreslått brukt i behandling av henholdsvis postoperative infeksjoner og osteomyelitt (beinbetennelse) (28, 29).

Lungebetennelse hos pasienter med cystisk fibrose (CF) er en alvorlig infeksjon som er svært vanskelig å behandle. CF pneumoni er karakterisert av en økt mukusbarriere/sputum i luftveiene (30–32). Mukus er viskoelastisk, adhesive gel som dekker slimhinner i for eksempel tarm, nese og lunger (33). Som en del av kroppens forsvarssystem, utgjøre mukus en barriere for absorpsjon av legemidler (33, 34).

Mukoadhensive preparater har tradisjonelt blitt brukt for å øke opptaket av legemidler i nese og lunge, men har en virketid som er begrenset av utskiftningstiden til det øvre mukuslaget. Mukuserte nanopartiklene for inhalasjon studeres derfor for å øke transporten av VS ned i mukus. Disse partiklene er dekket med en ikke-mukoadhensive polymere, slik som PEG, og benyttes med eller uten samtidig bruk av «mucolytika» (25, 30, 32, 33).

Høy tetthet på PEG-kjedene på partikkeloverflaten, samt PEG med lav M_w er avgjørende for å unngå partikkelimmobilisering i mukus (31, 33). Rundt 75 % av mukuserte nanopartikler (200 nm) ble estimert å kunne penetrere fysiologisk relevant slim ved samtidig bruk av et mukolytisk stoff (N-acetyl cystein) (32). Mindre partikler (200 nm) hadde høyere grad av penetrering enn større partikler (500 nm).

KONKLUSJON

Det utvikles stadig færre nye antibiotika og det er viktig å oppnå best mulig effekt av de eksisterende (1). Formulering av antibiotika ved hjelp av polymer- og lipidbaserte nanobærere er vist å kunne øke den antibakterielle effekten mot intracellulære bakterier, bakterielle biofilmer og bakterier som er beskyttet av anatomiske barrierer. Samtidig gir utvikling av biodegraderbare og temperaturfølsomme formuleringer en økt mulighet for lokalbehandling av infeksjoner. Lokalbehandling bør velges over systemisk behandling dersom mulig, for å redusere faren for utvikling av ervervet resistens og alvorlige bivirkninger. Ved god formulering er det mulig å øke effekten av eksisterende antibiotika i behandlingen av MB forårsaket av antibiotikaresistente bakteriepopulasjoner og dermed redusere faren for reinfeksjoner når behandlingen seponeres.

Forfatteren ønsker å takke Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) for økonomisk støtte til prosjektet «Antimicrobial photodynamic therapy: development of nanostructured drug formulations» i 2011.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. Wright GD, Sutherland AD. New strategies for combating multidrug-resistant bacteria. *Trends Mol Med* 2007; 13: 260–7.
2. Van Duijn PJ, Dautzenberg MJD, Oostdijk EAN. Recent trends in antibiotic resistance in European ICUs. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 658–65.
3. Castro C, Sanchez E, Delgado A et al. Ciprofloxacin implants for bone infection. *In vitro-in vivo* characterization. *J Control Release* 2003; 93: 341–54.
4. Tamilvanan S, Venkateshan N, Ludwig A. The potential of lipid- and polymer-based drug delivery carriers for eradicating biofilm consortia on device-related nosocomial infections. *J Control Release*

- 2008; 128: 2–22.
5. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 114–22.
6. Smith AW. Biofilms and antibiotic therapy: Is there a role for combating bacterial resistance by the use of novel drug delivery systems? *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 1539–50.
7. Hassett DJ, Korfhagen TR, Irvin RT et al. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infections in cystic fibrosis: Insights into pathogenic processes and treatment strategies. *Expert Opin Ther Tar* 2010; 14: 117–30.
8. Stewart PS. Mechanisms of antibiotic resistance in bacterial biofilms. *Int J Med Microbiol* 2002; 292: 107–13.
9. Singh R. Farmasøytisk nanoteknologi. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift* 2011; 6: 24–8.
10. Zhang L, Pornpattananangkul D, Hu CMJ et al. Development of Nanoparticles for Antimicrobial Drug Delivery. *Curr Med Chem* 2010; 17: 585–94.
11. Drulis-Kawa Z, Dorotkiewicz-Jach A. Liposomes as delivery systems for antibiotics. *Int J Pharm* 2010; 387: 187–98.
12. Pinto-Alphandary H, Andremon A, Couvreur P. Targeted delivery of antibiotics using liposomes and nanoparticles: research and applications. *Int J Antimicrob Ag* 2000; 13: 155–68.
13. Rawat A, Vaidya B, Khatri K et al. Targeted intracellular delivery of therapeutics: an overview. *Pharmazie* 2007; 62: 643–58.
14. Qiang Z, Adams C. Potentiometric determination of acid dissociation constants (pK_a) for human and veterinary antibiotics. *Water Research* 2004; 38: 2874–90.
15. Onyeji CO, Nightingale CH, Marangos MN. Enhanced killing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in human macrophages by liposome-entrapped vancomycin and teicoplanin. *Infection* 1994; 22: 338–42.
16. Beaulac C, ClementMajor S, Hawari J et al. Eradication of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* with fluid liposome-encapsulated tobramycin in an animal model of chronic pulmonary infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 665–9.
17. Pandey R, Khuller GK. Solid lipid particle-based inhalable sustained drug delivery system against experimental tuberculosis. *Tuberculosis* 2005; 85: 227–34.
18. Cheow WS, Chang MW, Hadinoto K. Antibacterial efficacy of inhalable levofloxacin-loaded polymeric nanoparticles against *E. coli* biofilm cells: The effect of antibiotic release profile. *Pharm Res* 2010; 27: 1597–609.
19. Cheow WS, Chang MW, Hadinoto K. Antibacterial efficacy of inhalable antibiotic-encapsulated biodegradable polymeric nanoparticles against *E. coli*

- biofilm cells. *Journal of Biomedical Nanotechnology* 2010; 6: 391–403.
20. Cheow WS, Chang MW, Hadinoto K. The roles of lipid in anti-biofilm efficacy of lipid-polymer hybrid nanoparticles encapsulating antibiotics. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 2011; 389: 158–65.
 21. Robinson AM, Bannister M, Creeth JE et al. The interaction of phospholipid liposomes with mixed bacterial biofilms and their use in the delivery of bactericide. *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects* 2001; 186: 43–53.
 22. Dillen K, Bridts C, Van der Veken P et al. Adhesion of PLGA or Eudragit (R)/PLGA nanoparticles to *Staphylococcus* and *Pseudomonas*. *Int J Pharm* 2008; 349: 234–40.
 23. Ahmed K, Muiruri PW, Jones GH et al. The effect of grafted poly(ethylene glycol) on the electrophoretic properties of phospholipid liposomes and their adsorption to bacterial biofilms. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 2001; 194: 287–96.
 24. Vyas SP, Sihorkar V, Jain S. Mannosylated liposomes for bio-film targeting. *Int J Pharm* 2007; 330: 6–13.
 25. Hill KE, Khan S, Onsøyen E et al. Effect of alginate oligomers on biofilm disruption. *North American Cystic Fibrosis Conference* 2009.
 26. Kelly HM, Deasy PB, Ziaka E et al. Formulation and preliminary in vivo dog studies of a novel drug delivery system for the treatment of periodontitis. *Int J Pharm* 2004; 274: 167–83.
 27. Lee SH, Lee JE, Baek WY et al. Regional delivery of vancomycin using pluronic F-127 to inhibit methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) growth in chronic otitis media in vitro and in vivo. *J Control Release* 2004; 96: 1–7.
 28. Schlapp M, Friess W. Collagen/PLGA microparticle controlled composites for local delivery of gentamicin. *J Pharm Sci* 2003; 92: 2145–51.
 29. Yoo JY, Kim JM, Khang G et al. Effect of lactide/glycolide monomers on release behaviors of gentamicin sulfate-loaded PLGA discs. *Int J Pharm* 2004; 276: 1–9.
 30. Tang BC, Dawson M, Lai SK et al. Biodegradable polymer nanoparticles that rapidly penetrate the human mucus barrier. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009; 106: 19268–73.
 31. Suk JS, Lai SK, Wang YY et al. The penetration of fresh undiluted sputum expectorated by cystic fibrosis patients by non-adhesive polymer nanoparticles. *Biomaterials* 2009; 30: 2591–7.
 32. Suk JS, Lai SK, Boylan NJ et al. Rapid transport of muco-inert nanoparticles in cystic fibrosis sputum treated with N-acetyl cysteine. *Nanomedicine* 2011; 6: 365–75.
 33. Lai SK, Wang YY, Hanes J. Mucus-penetrating nanoparticles for drug and gene delivery to mucosal tissues. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61: 158–71.
 34. Cone RA. Barrier properties of mucus. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61: 75–85.

Manuskriptet ble mottatt 1. februar 2012 og godkjent 10. september 2012. ■

SUMMARY

Formulation of antibiotics in treatment of bacterial infections with poor clinical outcome

Background

This article will focus on how the use of nano-sized drug carriers and novel formulations for local administration can affect the antimicrobial efficiency of currently available antibiotics towards bacterial infections, where insufficient drug availability results in poor clinical outcome.

Material and methods

The background literature was obtained from search for reviews on «antibiotics», «drug delivery», «liposomes» and «nano» (ISI Web of Knowledge – Web of Science, SciFinder Scholar and Scopus).

Results and conclusion

Insufficient drug availability in treatment of bacterial infections can cause lack of clinical effect. Nanocarriers such as liposomal carriers can increase the uptake of antibiotics in e.g. intracellular bacteria and bacterial populations protected by mucus, and thereby enhance the antibacterial effect of antibiotics towards such infections. Biodegradable and temperature-sensitive formulations for local use can result in high concentrations of antibiotics at the infection site, and thereby enhancing the antibacterial effect in case of localized infections.



Klinisk farmasi og farmakoterapi

Nytt deltidsstudium våren 2013, søknadsfrist 30. november.

www.ntnu.no/videre/farmasi

Telefon 73 59 66 43
E-post videre@adm.ntnu.no
ntnu.no/videre



NTNU VIDERE
Etter- og videreutdanning fra NTNU

 **NTNU**
Det skapende universitet